



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 233/54, A61K 31/195, C07C 69/618, 233/55, A61K 31/215, 7/48, 7/06	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/34909 (43) Date de publication internationale: 13 août 1998 (13.08.98)
--	-----------	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00248

(22) Date de dépôt international: 9 février 1998 (09.02.98)

(30) Données relatives à la priorité:
97/01501 10 février 1997 (10.02.97) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA (C.I.R.D. GALDERMA) [FR/FR]; Sophia Antipolis, 635, route des Lucioles, F-06560 Valbonne (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (US seulement): BERNARDON, Jean-Michel [FR/FR]; 21, chemin Plan Bergier, F-06650 Le Rouret (FR).

(74) Mandataire: TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oréal - D.P.I., 90, rue du Gal-Roguet, F-92583 Clichy Cedex (FR).

(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

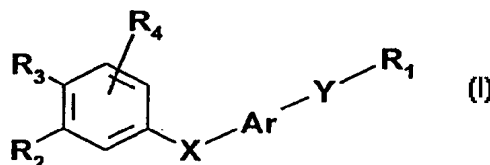
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: BI-AROMATIC COMPOUNDS, COMPOSITIONS CONTAINING THEM AND USES

(54) Titre: COMPOSES BIAROMATIQUES, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATIONS

(57) Abstract

The invention concerns novel bi-aromatic compounds of formula (I) and the use thereof in pharmaceutical compositions for human or veterinary medicinal use (in particular dermatological, rheumatic, respiratory, cardiovascular and ophthalmologic disorders), or in cosmetic compositions.



(57) Abrégé

L'invention concerne de nouveaux composés biaromatiques qui présentent comme formule générale (I), ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroon		démocratique de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

COMPOSES BIAROMATIQUES, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATIONS

5 L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés biaromatiques. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

10

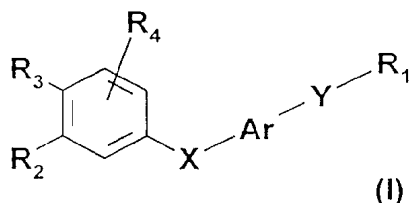
Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou immunoallergique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique, et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

20

On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

25

Les composés selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



30 dans laquelle:

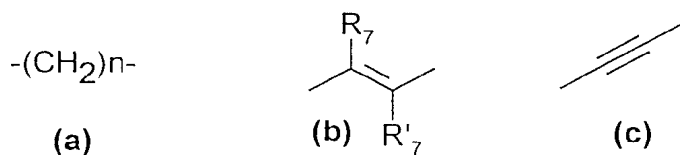
- | | | |
|---------------------------|------------------|------------------------------------|
| R ₁ représente | (i) le radical | -CH ₃ |
| | (ii) le radical | -CH ₂ -O-R ₅ |
| | (iii) le radical | -O-R ₅ |
| | (iv) le radical | -CO-R ₆ |

35

40

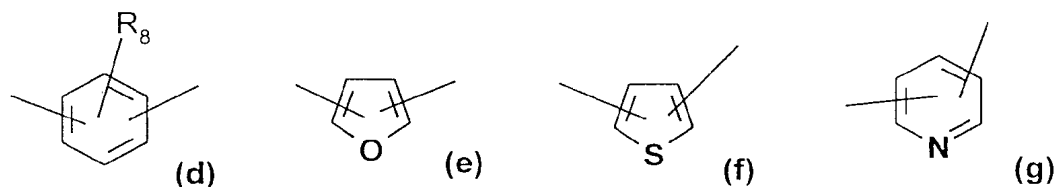
R₅ et R₆ ayant les significations données ci-après,

Y représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a) à (c) suivantes:



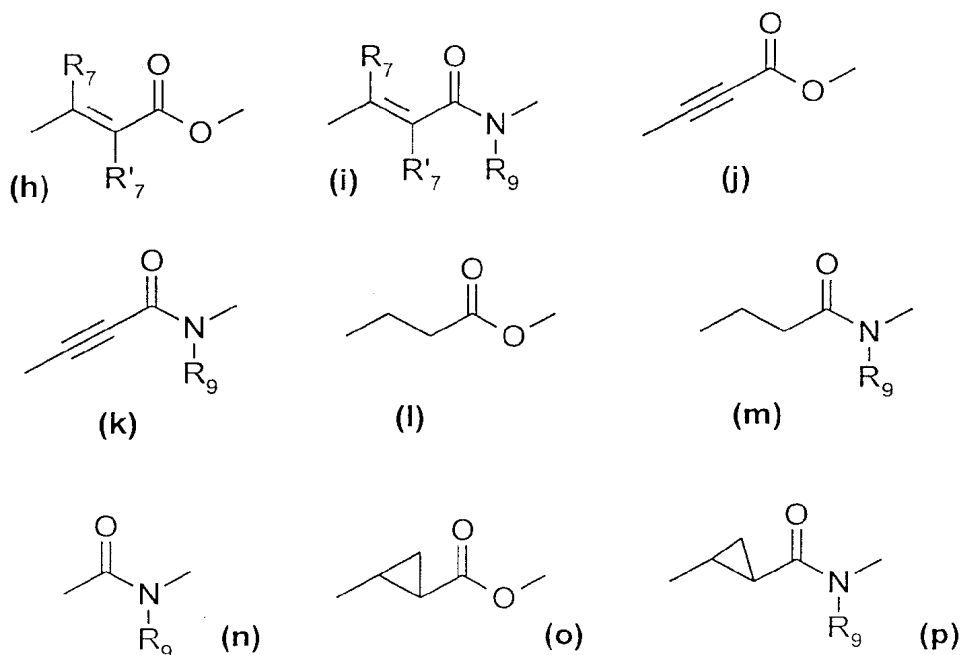
R_7 et n ayant les significations données ci-après,

10 Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (d) à (g) suivantes:



R_8 ayant la signification donnée ci-après,

20 X représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (h) à (p) suivantes pouvant être lues de gauche à droite ou inversement,



étant entendu que lorsque X représente le radical de formule (n) alors
 5 Y ne peut pas représenter le radical de formule (a),

R₇ et R₉ ayant les significations données ci-après,

10 R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome ou un radical
 choisi parmi :

- (i) un atome d'hydrogène,
- (ii) un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1
 15 à 20 atomes de carbone,
- (iii) un radical -OR₅,
- (iv) un radical -SR₅,

20

R₅ ayant la signification donnée ci-après,

avec la condition qu'au moins un des radicaux R₂ et R₃ représente un
 radical de signification (ii),

25

étant entendu que R₂ et R₃ pris ensemble peuvent former avec le cycle
 aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des
 groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de
 soufre,

30

avec la condition que R₂ et R₃ pris ensemble forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et / ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre, quand X représente le radical de formule (m) ou (i), Y représente le radical de formule (a) avec n=0, Ar représente le radical de formule (d), R₁ représente le radical -CO-R₆ avec R₆=-O-R₁₁, et R₈ et R₉ représentent l'hydrogène,

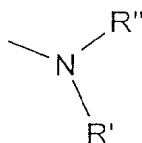
R₄ et R₈, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un radical -OR₅,

R₅, identique ou différent, représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical -COR₁₀,

R₁₀ ayant la signification donnée ci-après,

R₆ représente un atome ou un radical choisi parmi :

- (a) un atome d'hydrogène,
- (b) un radical alkyle inférieur,
- (c) un radical de formule :



R' et R'' ayant les significations données ci-après,

- (d) un radical -OR₁₁

R₁₁ ayant la signification donnée ci-après,

R₇, R'₇ et R₉, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

n est égal à 0, 1 ou 2,

R₁₀ représente un radical alkyle inférieur,

R₁₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle, éventuellement substitué, ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide.

R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de peptide ou de sucre ou encore pris ensemble forment un hétérocycle,

et les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I) ainsi que leurs sels.

Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, par addition d'un acide, il s'agit de sels pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables obtenus par addition d'un acide minéral ou organique, en particulier l'acide chlorhydrique, sulfurique, acétique, citrique, fumarique, hémisuccinique, maléique et mandélique. Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels par addition d'une base, il s'agit préférentiellement de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou encore de zinc ou d'une amine organique.

Selon la présente invention, parmi les radicaux alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on peut citer avantageusement les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, octyle, nonyle, 2-éthyl-hexyl et dodécyle. De préférence, ces radicaux présentent de 1 à 12 atomes de carbone. Lorsque'il est inférieur, le radical alkyl comprend généralement de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence de 1 à 6 atomes de carbone. On peut citer, comme radical alkyle inférieur, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, tertibutyle, hexyle.

Parmi les radicaux alkyle linéaire ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on peut citer notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyl.

Parmi les radicaux alkyle ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on peut citer notamment les radicaux 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylhexyle, 3-méthylheptyle, isopropyle ou tertibutyle.

Par radical alkényle, on entend un radical ayant de 2 à 20 atomes de carbone linéaire ou ramifié comportant une ou plusieurs doubles liaisons.

Parmi les radicaux alkényle, on préfère un radical contenant de 2 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.

Par radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle, on doit entendre un radical contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 5 groupes hydroxyles.

Parmi les radicaux monohydroxyalkyle, on préfère un radical contenant de préférence 1 ou 3 atomes de carbone, notamment les radicaux hydroxyméthyl, 2-hydroxyéthyl, 2 ou 3-hydroxypropyle.

Parmi les radicaux polyhydroxyalkyle, on préfère un radical présentant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles, tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

Parmi les radicaux aryle, on préfère un radical phényle, thiophène ou pyridine, éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, une fonction nitro, un groupe méthoxy ou une fonction amine éventuellement substituée. On préfère le radical phényle éventuellement substitué.

Parmi les radicaux aralkyle, on préfère le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un radical hydroxyle, une fonction nitro ou un groupe méthoxy.

Par reste de sucre, on entend un reste dérivant notamment de glucose, de galactose ou de mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.

Par reste d'acide aminé, on entend notamment un reste dérivant de l'un des acides aminés tels que la lysine, la glycine ou l'acide aspartique, et par reste de peptide, on entend plus particulièrement un reste de dipeptide ou de tripeptide résultant de la combinaison d'acides aminés.

Par hétérocycle, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

Lorsque les radicaux R₄ et R₈ représentent un atome d'halogène, celui-ci est de préférence un atome de fluor, de brome ou de chlore.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut citer les suivants:

- Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy] benzoïque.

-Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloylamino] benzoïque.

-Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propanoyloxy] benzoïque.

-Acide 4-[N-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) acryloylamino] benzoïque.

-Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-butenoyloxy] benzoïque.

5 -Acide 3-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy] benzoïque.

-Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxycarbonylvinyl) benzoïque.

10 -Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propynoyloxy] benzoïque.

-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy] benzaldehyde.

15 -4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy] benzenemethanol.

20 -3-{2-[(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)amino] phenyl}acrylate de méthyle.

-2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)acryloylamino]-benzoate de méthyle.

25 -Acide 2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)acryloylamino] benzoïque.

30 -Acide (E)-2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)but-2-enoylamino]benzoïque.

-(E)-2-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)acryloyloxy] benzoate d'allyle.

35 -Acide (E)-2-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)acryloyloxy] benzoïque.

-(E)-2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-acryloyloxy]benzoate d'allyle

40 -3-{3-[(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)amino]phenyl} acrylate de méthyle.

-Acide 3-{2-[(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)amino] phenyl}acrylique.

45 -Acide 2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)acryloyloxy] benzoïque.

- Acide 2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)but-2-enoyloxy] benzoïque.

5 -Acide 3-{3-[(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)amino] phenyl}acrylique.

-Acide 3-{2-[(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)amino] phenyl}acrylique.

10 -Acide 3-{3-[(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)amino] phenyl}acrylique.

15 -Acide 4-[2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl) cyclopropane carbonyloxy]benzoïque.

-Acide 4-{[2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropane carbonyl]amino}benzoïque.

20 Selon la présente invention, les composés de formule (I) plus particulièrement préférés sont ceux pour lesquels l'une au moins et de préférence toutes les conditions ci-dessous sont respectées :

R_1 représente le radical $-CO-R_6$,

25 Ar représente le radical de formule (d) ou (f),

X représente le radical de formule (h), (j), (n) ou (o)

30 R_2 et R_3 ont pour signification :

- au moins un des deux substituents R_2 et R_3 représente un radical ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, ou

35 - R_2 et R_3 pris ensemble forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

40 De manière encore plus préférentielle, les composés présentent la formule (I) dans laquelle R_2 et R_3 pris ensemble forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

45 La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I), en particulier selon les schémas réactionnels donnés à la figure 1.

Les dérivés bromés (1) peuvent être transformés:

- en dérivés aldéhydiques (4) par formation de dérivés lithiens puis réaction avec le DMF.

5 - en dérivés cétoniques (2) par formation de dérivés lithiens puis réaction avec CO₂ pour former des dérivés acide carboxylique et réaction avec le méthyllithium.

10 - en dérivés acétyléniques (6) par réaction avec le triméthylsilylacétylène en présence d'acétate de palladium et de triphénylphosphine dans un solvant tel la triéthylamine puis désilylation en présence de carbonate de potassium ou de fluorure de tétrabutylammonium.

15 - en dérivés d'acide acrylique (5) par une réaction de type Heck avec un ester de l'acide acrylique en présence de triéthylamine ou de carbonate de potassium et d'acétate de palladium et de triphénylphosphine puis saponification de la fonction ester avec la soude ou la potasse dans un solvant alcoolique.

20 Les dérivés (3) et (5) peuvent être obtenus respectivement à partir des dérivés (2) et (4) par une réaction de type Horner-Emmons avec le triéthylphosphonoacétate en présence d'une base telle l'hydrure de sodium puis saponification de la fonction ester avec la soude ou la potasse dans un solvant alcoolique.

25 Les dérivés (7) peuvent être obtenus à partir des dérivés acétyléniques (6) par lithiation puis réaction avec CO₂.

30 Les dérivés cyclopropanecarboxylique (8) peuvent être obtenus par une suite de réactions à partir des dérivés (7) : estérification de la fonction acide puis réaction avec le diazométhane en présence d'acétate de palladium (J. Vallgarda J. Med. Chem. 1996, 39, 1485-1493 et U. Appelberg Bioorg. & Med. Chem. Letters 1996, Vol 6, N°4) et saponification en présence de soude ou de potasse. Ils peuvent être aussi obtenus par une suite de réactions comprenant la réduction de la fonction acide en alcool puis protection de cette fonction avec par exemple le tétrahydropyran, réaction ensuite avec le chloroforme en présence de soude, 35 déprotection de la fonction alcool et oxydation par exemple avec le réactif de Jones (Y. Tanabe Synthesis 1996, 388-92).

40 Les composés de formule (I) peuvent être ainsi obtenues à partir des dérivés (3), (5), (7), (8) par réaction avec des composés (9) dans lesquels W peut représenter un radical amino ou hydroxy soit par l'intermédiaire du chlorure d'acide ou en présence de dicyclohexylcarbodiimide et de diméthylaminopyridine dans un solvant, tel que le THF ou le dichlorométhane.

45 Lorsque R₁ représente le radical -COOH, les composés sont préférentiellement préparés en protégeant R₁ par un groupe protecteur de type allylique, benzylique ou tert-butylique.

Le passage à la forme libre peut être effectué :

- dans le cas d'un groupe protecteur allylique, au moyen d'un catalyseur, tel que certains complexes de métaux de transition en présence d'une amine secondaire.
 - dans le cas d'un groupe protecteur benzylique, par débenzylation en présence d'hydrogène, au moyen d'un catalyseur, tel que le palladium sur charbon.
 - dans le cas d'un groupe protecteur tert-butylique au moyen d'iodure de triméthylsilane.
- 10 Lorsque R₁ représente une fonction alcool les composés peuvent être obtenus à partir des dérivés aldéhydiques correspondants par action d'un hydrure alcalin, tel que le borohydrure de sodium, dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol).
- 15 Lorsque R₁ représente une fonction amide les composés peuvent être obtenus à partir des dérivés carboxyliques correspondants par réaction avec des amines aliphatiques, aromatiques, hétérocycliques soit par l'intermédiaire d'un chlorure d'acide ou en présence de dicyclohexylcarbodiimide ou de carbonyldiimidazole.
- 20 Les produits de formule générale (I) ainsi obtenus peuvent servir de produits de départ pour la fabrication d'autres composés de formule (I) selon l'invention. Ces composés sont obtenus selon les méthodes classiques de synthèse employées en chimie, telles que celles décrites dans "Advanced Organic Chemistry" de J. March; John Willey and Sons, 1985.
- 25 Par exemple, on peut procéder aux modifications fonctionnelles du groupe R₁ comme indiqué ci-dessous:
- | | |
|--------------------|-----------------------|
| acide carboxylique | -> ester |
| ester | -> acide carboxylique |
| acide | -> chlorure d'acide |
| chlorure d'acide | -> amide |
| acide | -> amide |
| acide | -> alcool |
| alcool | -> aldéhyde |
| amide | -> amine |
- 30 Les composés selon l'invention présentent une activité dans le test de différenciation des cellules (F9) de tératocarcinome embryonnaire de souris (Cancer Research 43, p. 5268, 1983) et/ou dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction par le TPA chez la souris (Cancer Research 38, p. 793-801, 1978). Ces tests montrent les activités de ces composés
- 35 respectivement dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire. Dans le test de différenciation des cellules (F9), il est possible d'évaluer une activité agoniste, comme une activité antagoniste aux récepteurs de l'acide rétinoïque. En effet, un antagoniste est inactif lorsqu'il est seul dans ce test, mais inhibe partiellement ou totalement l'effet produit par un rétinoïde agoniste sur la
- 40 morphologie et sur la sécrétion de l'activateur plasminogène. Certains de ces

composés présentent donc également une activité dans un test qui consiste à identifier des molécules antagonistes des RARs, tel que décrit dans la demande de brevet français n° 95-07302 déposée le 19 juin 1995 par la Demanderesse. Ce test comprend les étapes suivantes : (i) on applique topiquement sur une
5 partie de la peau d'un mammifère une quantité suffisante d'une molécule agoniste des RARs, (ii) on administre par voie systémique ou topique sur ce même mammifère ou sur cette même partie de la peau du mammifère, avant, pendant ou après l'étape (i), une molécule susceptible de présenter une activité antagoniste des RARs et (iii) on évalue la réponse sur la partie de la peau ainsi
10 traitée du mammifère. Ainsi, la réponse à une application topique sur l'oreille d'un mammifère d'une molécule agoniste des RARs qui correspond à une augmentation de l'épaisseur de cette oreille peut être inhibée par l'administration par voie systémique ou topique d'une molécule antagoniste des RARs. En outre, certains de ces composés peuvent apporter une synergie à l'activité biologique
15 de produits se liant aux récepteurs nucléaires.

La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

20 Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour
25 traiter les acnéées vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnéées nodulokystiques, conglobata, les acnéées séniles, les acnéées secondaires telles que l'acnée solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les
30 ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la
35 kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne
40 présentant pas de trouble de la kératinisation,

4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les
45 papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,

5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,

5 6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,

10 7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,

15 8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,

9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures,

20 10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple,

11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux, plus particulièrement les leucémies promyélocytaires;

25 12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,

13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané, telle que le syndrome de Kaposi, ou général,

30 14) dans la prévention ou le traitement de l'alopécie,

15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,

35 16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension ainsi que le diabète non-insulino dépendant,

40 17) dans le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..

45 Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques. Par vitamines D ou leurs dérivés, on entend par exemple les dérivés de la vitamine D₂ ou D₃ et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Par anti-radicaux libres, on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutate,

l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique ou ascorbique ou leurs sels, amides ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on entend par exemple le

5 Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

La présente invention a également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses

10 sels.

La présente invention a donc ainsi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, et qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un

15 support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode d'administration retenu pour cette dernière, au moins un composé de formule (I), l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie

20 entérale, parentérale, topique ou oculaire.

Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de

25 vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose

30 journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/Kg en poids corporel, et ceci à raison de 1 à 3 prises.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont plus particulièrement destinées au traitement de la peau et des

35 muqueuses et peuvent alors se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée.

40 Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Ces compositions à usage topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses isomères optiques ou

45 géométriques ou encore l'un de ses sels, à une concentration de préférence

comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

5 Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter
10 contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des
15 corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques, tous ces différents produits étant tels que définis ci-avant.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable et convenant à une application topique, au moins un composé de
20 formule (I) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, cette composition cosmétique pouvant notamment se présenter sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un
25 gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampooing.

La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.
30

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des
35 agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émollients; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le
40 peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïne (5,4-diphényl-imidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des
45 caroténoïdes et, notamment, le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que

l'anthraline et ses dérivés; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés.

A. EXEMPLES DE COMPOSES

EXEMPLE 1

Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) acryloyloxy] benzoïque.

25

(a) 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acrylate d'éthyle.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 1,8 g (60 mmoles) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile) et 50 ml de DMF. On ajoute goutte à goutte une solution de 11,9 ml (60 mmoles) de triéthylphosphonoacétate dans 50 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 10,8 g (50 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalèncarboxaldéhyde dans 70 ml de DMF et agite à température ambiante quatre heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 14,1 g (98%) de l'ester éthylique attendu sous forme d'une huile jaune.

35

(b) acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acrylique.

40

Dans un ballon, on introduit 14,1 g (49,3 mmoles) de l'ester éthylique précédent et 200 ml d'une solution de soude 2N. On agite à température ambiante pendant six heures, évapore à sec le milieu réactionnel. On reprend le résidu dans l'eau, acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'éther éthylique et d'hexane (35-65).

45

Après évaporation des solvants, on recueille 9 g (71%) d'acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) acrylique de point de fusion 220-1°C.

(c) chlorure de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyle.

5

Dans un ballon, on introduit une solution de 2,6 g (10 mmoles) d'acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acrylique dans 50 ml de dichlorométhane anhydre et ajoute 2 ml (10 mmoles) de dicyclohexylamine et agite pendant une heure. On ajoute ensuite 800 µl (10 mmoles) de chlorure de thionyle et agite une heure. On évapore à sec, reprend par l'éther éthylique anhydre, filtre le sel de dicyclohexylamine et évapore le filtrat. On recueille 2,8 g (100%) du chlorure d'acide brut qui sera utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

10

(d) 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy]benzoate de tert-butyle.

15

Dans un ballon, on introduit 1,94 g (10 mmoles) de 4-hydroxybenzoate de tert-butyle 50 ml de THF et 1,4 ml (11 mmoles) de triéthylamine. On ajoute goutte à goutte une solution de 2,8 g (10 mmoles) du chlorure d'acide préparé précédemment et agite à température ambiante pendant deux heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 4 g (92%) de l'ester tert-butyle attendu de point de fusion 125-6°C.

20

25

(e) acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy]benzoïque.

30

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 2,8 g (6,4 mmoles) de l'ester tert-butyle précédent 50 ml de tétrachlorure de carbone et ajoute goutte à goutte tout en refroidissant à 0°C 920 µl (6,4 mmoles) d'iodure de triméthylsilane. On laisse remonter à température ambiante, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec de l'éther éthylique. Après évaporation des solvants, on recueille 2,3 g (96%) d'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyl oxy]benzoïque de point de fusion 200-1°C.

35

40

EXEMPLE 2

45

Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloylamino]benzoïque.

(a) 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloylamino]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 1,5 g (10 mmoles) de 4-aminobenzoate de méthyle avec 2,8 g (10 mmoles) de chlorure de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyle, on obtient 3,2 g (82%) de l'ester méthylique attendu.

(b) acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloylamino]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 3,2 g (8 mmoles) de l'ester éthylique préparé précédemment, on obtient 2,8 g (91%) d'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloylamino]benzoïque de point de fusion 268-9°C.

EXEMPLE 3

Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propanoyloxy]benzoïque.

(a) 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy]benzoate de benzyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 2,3 g (10 mmoles) de 4-hydroxybenzoate de benzyle avec 2,8 g (10 mmoles) de chlorure de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyle, on obtient 1,7 g (37%) de l'ester benzylique attendu de point de fusion 97-9°C.

(b) acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propanoyloxy]benzoïque.

Dans un réacteur, on introduit 1,7 g (3,7 mmoles) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy]benzoate de benzyle 40 ml de dioxanne et 340 mg de palladium sur charbon (10%). On hydrogène à 40°C et sous une pression de 7 bars pendant trois heures. On filtre le catalyseur, évapore à sec. On triture le solide obtenu dans l'hexane, filtre, sèche. On recueille 1,2 g (85%) d'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propanoyloxy]benzoïque de point de fusion 183-4°C.

EXEMPLE 4

Acide 4-[N-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloylamino]benzoïque.

(a) 4-[N-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloylamino] benzoate de méthyle.

5 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 300 mg (10 mmoles) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile) et 30 ml de DMF. On ajoute goutte à goutte une solution de 1,8 g (4,8 mmoles) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloylamino]benzoate de méthyle (préparé à l'exemple 2(a)) dans 50 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 750 µl (12 mmoles) d'iodométhane et agite à température ambiante quatre heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On triture le solide obtenu dans l'hexane, filtre, sèche. On recueille 1,6 g (83%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 167-8°C.

15 (b) acide 4-[N-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloylamino] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 1,6 g (4 mmoles) de l'ester méthylique préparé précédemment, on obtient 600 mg (39%) d'acide 4-[N-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloylamino]benzoïque de point de fusion 252-3°C.

EXEMPLE 5

25

Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-butenoyloxy] benzoïque.

30

(a) 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-butenolate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(a) par réaction de 10,9 g (50 mmoles) de (5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-acétylnaphtalène avec 11,9 ml (60 mmoles) triéthylphosphonoacétate, on obtient 10,2 g (68%) de l'ester éthylique attendu sous forme d'une huile incolore.

35

(b) acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-butenïque.

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 10,3 g (34 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 6,1 g (65%) de l'acide attendu de point de fusion 173-4°C.

40

(c) chlorure de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-butenyle.

De manière analogue à l'exemple 1(c) par réaction de 2,7 g (10 mmoles) de l'acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-butenïque avec 800 µl de chlorure de thionyle, on obtient 2,9 g (100%) du chlorure d'acide attendu qui sera utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

45

(d) 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-butenoyloxy] benzoate de tert-butyle.

5 De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 1,9 g (10 mmoles) de 4-hydroxybenzoate de tert-butyle avec 2,9 g (10 mmoles) du chlorure d'acide préparé précédemment, on obtient 3,5 g (80%) de l'ester tert-butylique attendu sous forme d'une huile jaune.

10 (e) acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-butenoyloxy] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(e) par réaction de 3,5 g (7,8 mmoles) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-butenoyloxy] benzoate de tert-butyle avec 1,1 ml (10 mmoles) d'iodure de triméthylsilane, on obtient 2,3 g (75%) d'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-butenoyloxy]benzoïque de point de fusion 170-2°C.

20 EXEMPLE 6

Acide 3-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy] benzoïque.

25 (a) 3-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy]benzoate d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 2,8 g (10 mmoles) de chlorure de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyle avec 1,8 g (10 mmoles) de 3-hydroxybenzoate d'allyle, on obtient 2,6 g (62%) de l'ester allylique attendu sous forme d'une huile incolore.

(b) acide 3-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy] benzoïque.

35 Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 210 mg (6,8 mmoles) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile) et 15 ml de THF. On ajoute ensuite goutte à goutte 1 ml (6,8 mmoles) de malonate de diéthyle et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. Cette solution est introduite goutte à goutte dans un mélange de 2,6 g (6,2 mmoles) de 3-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) acryloyloxy]benzoate d'allyle 50 ml de THF et 400 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) et agite à température ambiante pendant trois heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice
40 élué avec un mélange d'éther éthylique et d'hexane (50-50). Après évaporation des solvants, on recueille 1,5 g (64%) d'acide 3-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy]benzoïque de point de fusion 134-5°C.
45

EXEMPLE 7

5 Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxycarbonylvinyl)
benzoïque.

(a) 4-formylbenzoate d'allyle.

10 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 3,8 g (12 mmoles)
d'hydruure de sodium (80% dans l'huile) et 100 ml de DMF. On ajoute goutte à
goutte une solution de 15 g (10 mmoles) d'acide 4-formylbenzoïque dans 100 ml
de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 10
15 ml (12 mmoles) de bromure d'allyle et agite à température ambiante quatre
heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther
éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium,
évapore. On recueille 17,2 g (90%) de l'ester allylique attendu sous forme d'une
huile jaune.

20 (b) acide 4-allyloxycarbonylbenzoïque.

Dans un ballon on introduit 17,2 g (90,5 mmoles) de 4-formylbenzoate
d'allyle 24 g (230 mmoles) d'acide malonique 8 ml de pipéridone et 100 ml de
pyridine. On chauffe à 100°C pendant six heures, évapore à sec le milieu
25 réactionnel. On reprend par l'eau et le dichlorométhane, acidifie à pH1, décante
la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On triture le
solide obtenu dans l'hexane, filtre, sèche. On recueille 16,7 g (80%) d'acide 4-
allyloxycarbonylbenzoïque de point de fusion 205-6°C.

30 (c) chlorure de 4-allyloxycarbonylbenzoyle.

De manière analogue à l'exemple 1(c) à partir de 2,3 g (10 mmoles) d'acide
4-allyloxycarbonylbenzoïque, on obtient 2,5 g (100%) du chlorure d'acide
attendu qui sera utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

35 (d) 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxycarbonylvinyl)benzoate
d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 2,5 g (10 mmoles)
40 de chlorure de 4-allyloxycarbonylbenzoyle avec 2 g (10 mmoles) de 5,6,7,8-
tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtol, on obtient 3,2 g (78%) de l'ester
allylique attendu de point de fusion 114-5°C.

45 (e) acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxycarbonylvinyl)
benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 6(b) à partir de 3,2 g (7,6 mmoles) de
l'ester allylique précédent, on obtient 1,8 g (62%) d'acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-

5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxycarbonylvinyl)benzoïque de point de fusion 226-7°C.

5 EXEMPLE 8

Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propynoyloxy]benzoïque.

- 10 (a) 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-triméthylsilylethynylnaphtalène.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 26,7 g (0,1 mole) de 2-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalène, 200 ml de triéthylamine et un mélange de 200 mg d'acétate de palladium et de 400 mg de triphénylphosphine. On ajoute ensuite 20 g (0,204 mole) de triméthylsilylacétylène, chauffe progressivement à 90°C durant 1 heure et laisse à cette température pendant 5 heures. On refroidit le milieu réactionnel, filtre le sel et évapore. On reprend le résidu avec 200 ml d'acide chlorhydrique (5%) et 400 ml d'éther éthylique. On décante la phase éthérée, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec de l'hexane. Après évaporation des solvants, on recueille 18,8 g (66%) du produit attendu sous forme d'une huile incolore.

- 25 (b) 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-6-ethynylnaphtalène.

Dans un ballon, on introduit 5,7 g (0,02 mole) du produit précédent, 75 ml de méthanol et ajoute 100 mg de carbonate de potassium. On agite à température ambiante pendant 3 heures, évapore à sec, reprend le résidu par l'eau et l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. On recueille 4,1 g (100%) du dérivé acétylénique attendu sous forme d'une huile jaune.

- 35 (c) acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propargylique.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit une solution de 4,1 g (19 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-6-ethynylnaphtalène dans 75 ml de THF et à -78°C on ajoute goutte à goutte 13,3 ml (21 mmoles) de n-butyllithium (2,5M) et laisse remonter à température ambiante. A -78°C on introduit un courant de CO₂ pendant 30' et laisse remonter à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'hexane, filtré, séché. On recueille 3,5 g (73%) de l'acide propargylique attendu de point de fusion 175-7°C.

- (d) chlorure de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propynoyle.

De manière analogue à l'exemple 1(c) à partir de 1,28 g (5 mmoles) de l'acide précédent, on obtient 1,4 g (100%) du chlorure d'acide attendu qui sera utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

- 5 (e) 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propynoyloxy]benzoate de tert-butyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 1,4 g (5 mmoles) de chlorure de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propynoyle avec
10 950 mg (4,9 mmoles) de 4-hydroxybenzoate de tert-butyle, on obtient 1,75 g (83%) de l'ester tert-butylique attendu sous forme d'une huile jaune.

(f) acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propynoyloxy]
benzoïque.

15

De manière analogue à l'exemple 1(e) par réaction de 1,7 g (4 mmoles) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propynoyloxy]benzoate de tert-butyle avec 580 µl (4 mmoles) d'iodure de triméthylsilane, on obtient 510 mg (34%)
20 d'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propynoyloxy]benzoïque de point de fusion 200-1°C.

EXEMPLE 9

- 25 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy]benzaldehyde.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 2,5 g (20 mmoles) de 4-hydroxybenzaldehyde avec 5,5 g (20 mmoles) de chlorure de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyle, on obtient 5,6 g (75%) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy]benzaldehyde de point de fusion 109-10°C.

35 EXEMPLE 10

4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy]benzenemethanol.

40 Dans un ballon, on introduit 3,1 g (8,5 mmoles) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy]benzaldehyde 50 ml d'un mélange de THF et de méthanol (50-50). On ajoute par petites portions 163 mg (4,25 mmoles) de borohydrure de sodium et agite à température pendant trois heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique,
45 décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, filtre, évapore. On recristallise le solide obtenu dans un mélange d'éther diisopropylique et d'hexane. On recueille après filtration et séchage 1,6 g (53%) de 4-[3-(5,6,7,8-

tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy]benzenemethanol de point de fusion 140-50°C.

5

EXEMPLE 11

10 3-{2-[(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)]amino}phenyl} acrylate de méthyle.

(a) 2-aminophenylacrylate de méthyle.

15 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 5 g (22,8 mmoles) de 2-iodoaniline 2 ml (22,8 mmoles) d'acrylate de méthyle et 50 ml de triéthylamine. On ajoute successivement 1,28 g (1,82 mmole) de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II) 521 mg (2,7 mmoles) de CuI et chauffe à 65°C pendant 24 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate
20 de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95-5). Après évaporation des solvants, on recueille 3 g (75%) de l'ester méthylique attendu.

25 (b) 3-{2-[(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)amino]phenyl} acrylate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 1,13 g (6,38 mmoles) de 2-aminophenylacrylate de méthyle 30 ml de THF et 1 ml (7 mmoles) de triéthylamine. On ajoute goutte à goutte une solution de 1,6 g (6,38 mmoles) de chlorure de 5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthoyle et agite à
30 température ambiante pendant trois heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par
35 chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (95-5). Après évaporation des solvants, on recueille 2,3 g (92%) de 3-{2-[(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)amino]phenyl}acrylate de méthyle de point de fusion 95-6°C.

40

EXEMPLE 12

45 2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-acryloylamino]benzoate de méthyle.

(a) 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acrylate d'éthyle.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 1,8 g (60 mmoles) d'hydruide de sodium (80% dans l'huile) et 50 ml de DMF. On ajoute goutte à goutte une solution de 11,9 ml (60 mmoles) de triéthylphosphonoacétate dans 50 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 10,8 g (50 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalèncarboxaldéhyde dans 70 ml de DMF et agite à température ambiante quatre heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 14,1 g (98%) de l'ester éthylique attendu sous forme d'une huile jaune.

(b) acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acrylique.

Dans un ballon, on introduit 14,1 g (49,3 mmoles) de l'ester éthylique précédent et 200 ml d'une solution de soude 2N. On agite à température ambiante pendant six heures, évapore à sec le milieu réactionnel. On reprend le résidu dans l'eau, acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'éther éthylique et d'hexane (35-65). Après évaporation des solvants, on recueille 9 g (71%) d'acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) acrylique de point de fusion 220-1°C.

(c) chlorure de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyle.

Dans un ballon, on introduit une solution de 2,6 g (10 mmoles) d'acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acrylique dans 50 ml de dichlorométhane anhydre et ajoute 2 ml (10 mmoles) de dicyclohexylamine et agite pendant une heure. On ajoute ensuite 800 µl (10 mmoles) de chlorure de thionyle et agite une heure. On évapore à sec, reprend par l'éther éthylique anhydre, filtre le sel de dicyclohexylamine et évapore le filtrat. On recueille 2,8 g (100%) du chlorure d'acide brut qui sera utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

(d) 2-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-acryloylamino] benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 1,18 g (7,8 mmoles) de 2-aminobenzoate de méthyle et 10 ml de THF. On ajoute goutte à goutte une solution de 1,08 g (3,9 mmoles) du chlorure d'acide préparé précédemment dans 10 ml de THF et agite à température ambiante pendant deux heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec de l'acétate d'éthyle. Après évaporation des solvants, on recueille 750 mg (49%) de 2-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)acryloylamino]benzoate de méthyle de point de fusion 132-3°C.

EXEMPLE 13

- 5 Acide 2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-yl)acryloylamino] benzoïque.

10 Dans un ballon, on introduit 540 mg (1,38 mmole) de 2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-yl)acryloylamino]benzoate de méthyle 5 ml de THF et 5 ml de méthanol. On ajoute 5,5 ml d'une solution de soude méthanolique (2N) et agite à température ambiante pendant quatre heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est
15 purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (95-5). On recueille après évaporation des solvants 400 mg (77%) de l'acide attendu de point de fusion 185-6°C.

20 **EXEMPLE 14**

Acide (E)-2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-yl)-but-2-enoylamino]benzoïque.

- 25 (a) 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-butenolate d'éthyle.

30 De manière analogue à l'exemple 1(a) par réaction de 10,9 g (50 mmoles) de (5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-acétylnaphtalène avec 11,9 ml (60 mmoles) triéthylphosphonoacétate, on obtient 10,2 g (68%) de l'ester éthylique attendu sous forme d'une huile incolore.

(b) acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-butenoiïque.

35 De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 10,3 g (34 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 6,1 g (65%) de l'acide attendu de point de fusion 173-4°C.

(c) chlorure de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-butenoyle.

40 De manière analogue à l'exemple 1(c) par réaction de 2,7 g (10 mmoles) de l'acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-butenoiïque avec 800 µl de chlorure de thionyle, on obtient 2,9 g (100%) du chlorure d'acide attendu qui sera utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

- 45 (d) (E)-2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-yl)-but-2-enoylamino] benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 11(b) par réaction de 400 µl (3,1 mmoles) de 2-aminobenzoate de méthyle avec 900 mg (3,1 mmoles) du chlorure d'acide préparé précédemment, on obtient 350 mg (30%) de l'ester méthylique attendu sous forme d'une huile jaune.

5

(e) acide (E)-2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-but-2-enoylamino] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 13 à partir de 170 mg (4,2 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 140 mg (85%) d'acide (E)-2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-but-2-enoylamino]benzoïque de point de fusion 175-6°C.

15 **EXEMPLE 15**

(E)-2-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)acryloyloxy] benzoate d'allyle.

20 (a) 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphtyl)acrylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 12(a) par réaction de 4 g (17,4 mmoles) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphtylcarboxaldéhyde avec 4,15 ml (20,9 mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient 4,91 g (94%) de 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphtyl)acrylate d'éthyle.

25

(b) acide 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphtyl)acrylique.

De manière analogue à l'exemple 12(b) à partir de 4,7 g (15,9 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 3,66 g (84%) d'acide 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphtyl)acrylique.

30

(c) chlorure de 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphtyl)acryloyle.

De manière analogue à l'exemple 12(c) à partir de 2 g (7,3 mmoles) de l'acide précédent, on obtient 2,2 g (100%) de chlorure d'acide qui est utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

35

(d) (E)-2-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)acryloyloxy]benzoate d'allyle.

40

De manière analogue à l'exemple 11(b) par réaction de 1,15 g (6,44 mmoles) de 4-hydroxybenzoate d'allyle avec 1,7 g (5,85 mmoles) de chlorure de 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphtyl)acryloyle, on obtient 1,8 g (71%) d'ester allylique attendu de point de fusion 86-7°C.

45

EXEMPLE 16

Acide (E)-2-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl)acryloyloxy] benzoïque.

5 Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 117 mg (4,9 mmoles) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile) et 15 ml de THF. On ajoute ensuite goutte à goutte 540 µl (3,6 mmoles) de malonate de diéthyle et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. Cette solution est introduite goutte à goutte dans un mélange de 1,4 g (3,24 mmoles) de (E)-2-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl)acryloyloxy]benzoate d'allyle 20 ml de THF et 187 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) et agite à température ambiante pendant trois heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par 15 chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (95-5). Après évaporation des solvants, on recueille 800 mg (63%) d'acide (E)-2-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl)-acryloyloxy]benzoïque de point de fusion 137-8°C.

20

EXEMPLE 17

(E)-2-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl)acryloyloxy]benzoate d'allyle

25

De manière analogue à l'exemple 11(b) par réaction de 710 mg (4 mmoles) de 4-hydroxybenzoate d'allyle avec 1 g (3,62 mmoles) de chlorure de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyle obtenu à l'exemple 1(c), on obtient 500 mg (33%) de (E)-2-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl)acryloyloxy]benzoate d'allyle de point de fusion 92-3°C.

30

EXEMPLE 18

35 3-[3-[(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-carbonyl)amino]phényl] acrylate de méthyle.

(a) 3-aminophénylacrylate de méthyle.

40 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 8 g (36,5 mmoles) de 3-iodoaniline 3,3 ml (36,5 mmoles) d'acrylate de méthyle et 50 ml de triéthylamine. On dégaze le milieu réactionnel et ajoute 410 mg (1,82 mmole) d'acétate de palladium et chauffe à 65°C pendant 2 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à 45 l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 4 g (62%) de l'ester méthylique attendu.

- (b) 3-{3-[(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)
(c) amino]phenyl}acrylate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 2,07 g (11,7 mmoles) de 3-(3-aminophenyl)acrylate de méthyle 30 ml de THF et 1,8 ml (12,9 mmoles) de triéthylamine. On ajoute goutte à goutte une solution de 2,93 g (11,7 mmoles) de chlorure de 5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro naphthoyle et agite à température ambiante pendant trois heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'heptane et de dichlorométhane (10-90). Après évaporation des solvants, on recueille 3,8 g (83%) de 3-{3-[(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)amino]phenyl}acrylate de méthyle de point de fusion 212-3°C.

EXEMPLE 19

Acide 3-{2-[(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)amino]phenyl}acrylique.

De manière analogue à l'exemple 13 à partir de 650 mg (1,66 mmole) de 3-{2-[(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)amino]phenyl}acrylate de méthyle, on obtient 350 mg (56%) d'acide 3-{2-[(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)amino]phenyl}acrylique de point de fusion 205-6°C.

EXEMPLE 20

Acide 2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)acryloyloxy]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 16 à partir de 400 mg (0,96 mmole) de E)-2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)acryloyloxy]-benzoate d'allyle obtenu à l'exemple 17, on obtient 200 mg (55%) d'acide 2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-acryloyloxy]-benzoïque de point de fusion 135-6°C.

EXEMPLE 21

Acide 2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-but-2-enoyloxy]-benzoïque.

- (a) 2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)but-2-enoyloxy]benzoate d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 11(b) par réaction de 607 mg (3,4 mmoles) de 4-hydroxybenzoate d'allyle avec 900 mg (3,1 mmoles) de chlorure de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-butenoyl préparé à l'exemple 5(c), on obtient 420 mg (31%) de l'ester allylique attendu.

(b) acide 2-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl)but-2-enoyloxy] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 16 à partir de 120 mg (0,28 mmole) de 2-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl)but-2-enoyloxy]benzoate d'allyle, on obtient 70 mg (64%) d'acide 2-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl)but-2-enoyloxy] benzoïque de point de fusion 128-9°C.

EXEMPLE 22

Acide 3-{3-[(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-carbonyl)-amino]phényl}acrylique.

Dans un ballon, on introduit 2,9 g (7,4 mmoles) de 3-{3-[(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-carbonyl)amino]phényl}acrylate de méthyle obtenu à l'exemple 18 50 ml de THF et 3,1 g (74 mmoles) d'hydroxyde de lithium. On chauffe à reflux pendant 24 heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On triture le résidu obtenu avec de l'heptane, filtre, sèche. On recueille 2,8 g (100%) d'acide 3-{3-[(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-carbonyl)-amino]phényl}acrylique de point de fusion 215-6°C.

EXEMPLE 23

Acide 3-{2-[(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-carbonyl) amino]phényl}acrylique.

(a) chlorure de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthoyle.

De manière analogue à l'exemple 12(c) à partir de 3,84 g (15,6 mmoles) d'acide 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthoïque, on obtient 4,12 g (100%) de chlorure d'acide qui est utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

(b) 3-{2-[(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-carbonyl)amino] phényl}acrylate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 18(b) par réaction de 983 mg (5,6 mmoles) de 3-(2-aminophenyl)acrylate de méthyle avec 1,47 g (5,6 mmoles) du chlorure d'acide précédent, on obtient 270 mg (12%) de 3-{2-[(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalène-2-carbonyl)-amino]phenyl}acrylate de méthyle.

(c) acide 3-{2-[(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalène-2-carbonyl)-amino]phenyl}acrylique.

De manière analogue à l'exemple 13 à partir de 240 mg (0,59 mmole) de l'ester méthylique précédent, on obtient 180 mg (81%) d'acide 3-{2-[(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalène-2-carbonyl)-amino]phenyl}acrylique de point de fusion 218-9°C.

EXEMPLE 24

Acide 3-{3-[(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalène-2-carbonyl)amino]phenyl}acrylique.

(a) 3-{3-[(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalène-2-carbonyl)amino]phenyl}acrylate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 18(b) par réaction de 940 mg (5,3 mmoles) de 3-(3-aminophenyl)acrylate de méthyle avec 1,4 g (5,3 mmoles) du chlorure de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthoyle préparé à l'exemple 23(a), on obtient 330 mg (15%) de 3-{3-[(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalène-2-carbonyl)amino]phenyl}acrylate de méthyle.

(b) acide 3-{3-[(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalène-2-carbonyl)amino]phenyl}acrylique.

De manière analogue à l'exemple 13 à partir de 300 mg (0,74 mmole) de 3-{3-[(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalène-2-carbonyl)amino]phenyl}acrylate de méthyle, on obtient 220 mg (79%) d'acide 3-{3-[(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalène-2-carbonyl)amino]phenyl}acrylique de point de fusion 205-6°C.

EXEMPLE 25

Acide 4-[2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalène-2-yl)cyclopropane carbonyloxy]benzoïque.

(a) (E)-N-Méthoxy-N-méthyl-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalène-2-yl)acrylamide.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 727 mg (7,45 mmoles) de chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine 10 ml de THF et 2,3 ml (16,4 mmoles) de triéthylamine. On ajoute goutte à goutte une solution de 2,06 g (7,45 mmoles) de chlorure de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyle préparé à l'exemple 1(c) dans 20 ml de THF et agite à température ambiante pendant six heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (80-20). Après évaporation des solvants, on recueille 1 g (45%) de (E)-N-Methoxy-N-méthyl-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)acrylamide sous forme d'une huile.

(b) N-méthoxy-N-méthyl-2-(5,5,8,8-Tétraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl) cyclopropanecarboxamide.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 660 mg (3,3 mmoles) de iodure de triméthylsulfoxonium et 3 ml de DMSO. On ajoute par petites quantités 100 mg (4,12 mmoles) d'hydru de sodium (80% dans l'huile) et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 900 mg (3 mmoles) de (E)-N-Methoxy-N-méthyl-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)acrylamide dans 15 ml de DMSO et agite à température ambiante pendant deux heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (80-20). Après évaporation des solvants, on recueille 400 mg (43%) de N-méthoxy-N-méthyl-2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)cyclopropanecarboxamide sous forme d'une huile.

(c) acide 2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)
(d) cyclopropanecarboxylique.

Dans un ballon, on introduit 360 mg (1,14 mmole) de N-méthoxy-N-méthyl-2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)cyclopropanecarboxamide 15 ml d'éther éthylique 842 mg (7,5 mmoles) de tert-butylate de potassium et 68,4 µl d'eau. On agite à température ambiante pendant trois heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, acidifie à pH 3 avec de l'acide chlorhydrique, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 280 mg (90%) d'acide 2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)cyclopropanecarboxylique.

(d) chlorure de l'acide 2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl) cyclopropanecarboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(c) à partir de 190 mg (0,7 mmole) d'acide 2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)

cyclopropanecarboxylique, on obtient 124 mg (61%) du chlorure d'acide attendu.

- (e) 4-[2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)
(f) cyclopropanecarboxyloxy] benzoate d'allyle.

5

De manière analogue à l'exemple 18(b) par réaction de 76,2 mg (0,43 mmole) de 4-hydroxybenzoate d'allyle avec 124 mg (0,43 mmole) du chlorure d'acide précédent, on obtient 120 mg (65%) de 4-[2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)cyclopropane carboxyloxy]benzoate d'allyle.

10

- (f) acide 4-[2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)
cyclopropane carboxyloxy]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 16 à partir de 110 mg (0,25 mmole) de 4-[2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropanecarboxyloxy]benzoate d'allyle, on obtient 75 mg (75%) d'acide 4-[2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropanecarboxyloxy]benzoïque de point de fusion 191-2°C.

20

EXEMPLE 26

Acide 4-{{2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)
cyclopropane carbonyl}amino}benzoïque.

25

- (a) 4-{{2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)
(b) cyclopropanecarbonyl} amino}benzoate d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 18(b) par réaction de 96 mg (0,54 mmole) de 4-aminobenzoate d'allyle avec 155 mg (0,54 mmole) du chlorure d'acide préparé à l'exemple 25 (d), on obtient 165 mg (71%) de 4-{{2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)cyclopropanecarbonyl}amino}benzoate d'allyle.

- 30 (b) acide 4-{{2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)
(c) cyclopropanecarbonyl} amino}benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 16 à partir de 200 mg (0,3 mmole) de 4-{{2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)cyclopropanecarbonyl}amino}benzoate d'allyle, on obtient 100 mg (85%) d'acide 4-{{2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)cyclopropanecarbonyl}amino}benzoïque de point de fusion 230-1°C.

45 **B. EXEMPLES DE FORMULATION**

- 1) VOIE ORALE

(a) On prépare la composition suivante sous la forme d'un comprimé de 0,8 g

	Composé de l'exemple 1.....	0,005 g
	Amidon prégélatinisé	0,265 g
5	Cellulose microcristalline.....	0,300 g
	Lactose	0,200 g
	Stéarate de magnésium.....	0,030 g

10 Pour le traitement de l'acné, on administrera à un individu adulte 1 à 3 comprimés par jour pendant 3 à 6 mois selon la gravité du cas traité.

(b) On prépare une suspension buvable, destinée à être conditionnée en ampoules de 5 ml

	Composé de l'exemple 2.....	0,050 g
15	Glycérine	0,500 g
	Sorbitol à 70 %.....	0,500 g
	Saccharinate de sodium	0,010 g
	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,040 g
	Arôme q.s.	
20	Eau purifiée q.s.p.....	5 ml

Pour le traitement de l'acné, on administrera à un individu adulte 1 ampoule par jour pendant 3 mois selon la gravité du cas traité.

25 (c) On prépare la formulation suivante destinée à être conditionnée en gélules :

	Composé de l'exemple 3.....	0,025 g
	Amidon de maïs	0,060 g
	Lactose q.s.p.....	0,300 g

30 Les gélules utilisées sont constituées de gélatine, d'oxyde de titane et d'un conservateur.

Dans le traitement du psoriasis, on administrera à un individu adulte, 1 gélule par jour pendant 30 jours.

35

2) VOIE TOPIQUE

(a) On prépare la crème Eau-dans l'Huile non ionique suivante :

	Composé de l'exemple 6.....	0,100 g
	Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles raffinés, vendu par la Société BDF sous la dénomination "Eucérine anhydre"	39,900 g
5	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
	Eau déminéralisée stérile q.s.p.....	100,000 g

10 Cette crème sera appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 30 jours.

(b) On prépare un gel en réalisant la formulation suivante :

	Composé de l'exemple 8.....	0,050 g
	Erythromycine base	4,000 g
15	Butylhydroxytoluène.....	0,050 g
	Hydroxypropylcellulose vendue par la société Hercules sous le nom de "KLUCEL HF"	2,000 g
	Ethanol (à 95°) q.s.p.	100,000 g

20 Ce gel sera appliqué sur une peau atteinte de dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

(c) On prépare une lotion antiséborrhéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

25	Composé de l'exemple 5.....	0,030 g
	Propylène glycol.....	5,000 g
	Butylhydroxytoluène.....	0,100 g
	Ethanol (à 95°) q.s.p.	100,000 g

30 Cette lotion sera appliquée deux fois par jour sur un cuir chevelu séborrhéique et on constate une amélioration significative dans un délai compris entre 2 et 6 semaines.

35 (d) On prépare une composition cosmétique contre les effets néfastes du soleil en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 7.....	1,000 g
	Benzylidène camphre	4,000 g
	Triglycérides d'acides gras.....	31,000 g

	Monostéarate de glycérol.....	6,000 g
	Acide stéarique	2,000 g
	Alcool cétylique	1,200 g
	Lanoline	4,000 g
5	Conservateurs.....	0,300 g
	Propylène glycol.....	2,000 g
	Triéthanolamine	0,500 g
	Parfum	0,400 g
	Eau déminéralisée q.s.p.	100,000 g

10

Cette composition sera appliquée quotidiennement, elle permet de lutter contre le vieillissement photoinduit.

(e) On prépare la crème Huile dans l'Eau non ionique suivante :

15	Composé de l'exemple 10.....	0,500 g
	Vitamine D3	0,020 g
	Alcool cétylique	4,000 g
	Monostéarate de glycérol.....	2,500 g
	Stéarate de PEG 50.....	2,500 g
20	Beurre de Karité.....	9,200 g
	Propylène glycol.....	2,000 g
	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
	Eau déminéralisée stérile q.s.p.....	100,000 g

25

Cette crème sera appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 30 Jours.

(f) On prépare un gel topique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

30	Composé de l'exemple 9.....	0,050 g
	Ethanol.....	43,000 g
	a -tocophérol	0,050 g
	Polymère carboxyvinyle vendu sous la dénomination	
35	"Carbopol 941" par la société "Goodrich"	0,500 g
	Triéthanolamine en solution aqueuse à 20 % en poids	3,800 g
	Eau	9,300 g
	Propylène glycol qsp.....	100,000 g

Ce gel sera appliqué dans le traitement de l'acné 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

- 5 (g) On prépare une lotion capillaire anti-chute et pour la repousse des cheveux en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 1.....	0,05 g
	Composé vendu sous la dénomination "Minoxidil"	1,00 g
	Propylène glycol.....	20,00g
10	Ethanol.....	34,92 g
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400)	40,00 g
	Butylhydroxyanisole	0,01 g
	Butylhydroxytoluène.....	0,02 g
	Eau qsp.....	100,00 g

15

On appliquera cette lotion 2 fois par jour pendant 3 mois sur un cuir chevelu ayant subi une chute de cheveu importante.

- 20 (h) On prépare une crème anti-acnéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 3.....	0,050 g
	Acide rétinoïque	0,010 g
	Mélange de stéarates de glycérol et de polyéthylène glycol (75 moles) vendu sous le nom de "Gelot 64" ..par la société	
25	"GATTEFOSSE"	15,000 g
	Huile de noyau polyoxyéthylénée à 6 moles d'oxyde d'éthylène vendue sous le nom de "Labrafil M2130.CS" par la société	
	"GATTEFOSSE"	8,000 g
	Perhydrosqualène	10,000 g
30	Conservateurs.....	qs
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400)	8,000 g
	Sel disodique de l'acide éthylène-diamine tétracétique	0,050 g
	Eau purifiée qsp	100,000g

- 35 Cette crème sera appliquée sur une peau atteinte de dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines.

(i) On prépare une crème huile dans l'eau en réalisant la formulation suivante :

	Composé de l'exemple 7.....	0,020 g
	17-valérate de bétaméthasone	0,050 g
	S-carboxyméthyl cystéine	3, 000 g
5	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de "Tween 20" par la société "ATLAS"	1,800 g
10	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Géléol" par la société "GATTEFOSSE"....	4,200 g
	Propylène glycol.....	10,000 g
	Butylhydroxyanisole	0,010 g
	Butylhydroxytoluène.....	0,020 g
15	Alcool cétostéarylique	6,200 g
	Conservateurs.....	q.s.
	Perhydrosqualène	18,000 g
	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la société "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
20	Triéthanolamine (99 % en poids)	2,500 g
	Eau q.s.p.....	100,000g

Cette crème sera appliquée 2 fois par jour sur une peau atteinte de dermatose pendant 30 jours.

25

(j) On prépare la crème de type huile dans l'eau suivante :

	Acide lactique.....	5,000 g
	Composé de l'exemple 2.....	0,020 g
30	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de Tween 20" par la société "ATLAS"	1,800 g
35	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Geleol" par la société "GATTEFOSSE"....	4,200 g
	Propylène glycol.....	10,000 g
	Butylhydroxyanisole	0,010 g
	Butylhydroxytoluène.....	0,020 g

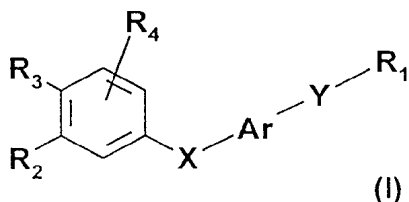
	Alcool cétostéarylique	6,200 g
	Conservateurs.....	q.s.
	Perhydrosqualène.....	18,000 g
5	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" . par la société "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
	Eau q.s.p.....	100,000 g

10 Cette crème sera appliquée 1 fois par jour, elle aide à lutter contre le
vieillessement qu'il soit photoinduit ou chronologique.

REVENDICATIONS

5

1/ Composés stilbéniques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



10

dans laquelle:

R₁ représente (i) le radical -CH₃

15

(ii) le radical -CH₂-O-R₅

(iii) le radical -O-R₅

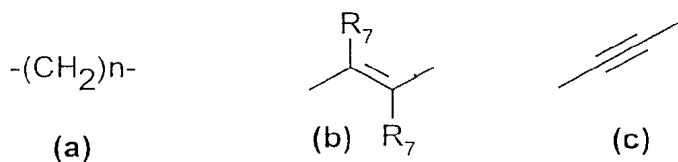
(iv) le radical -CO-R₆

20

R₅ et R₆ ayant les significations données ci-après,

25

Y représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a) à (c) suivantes:

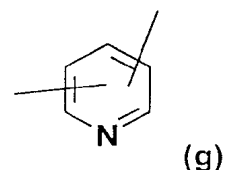
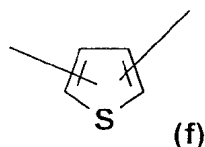
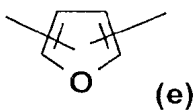
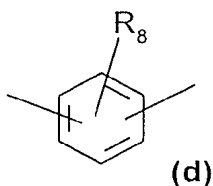


30

R₇ et n ayant les significations données ci-après,

35

Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (d) à (g) suivantes:

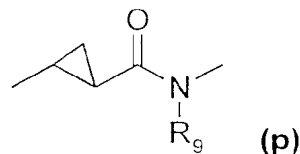
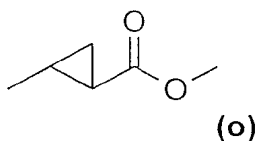
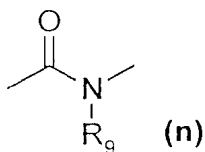
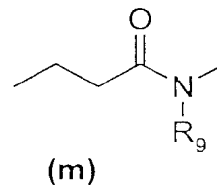
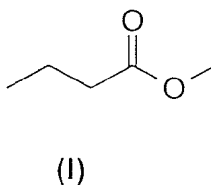
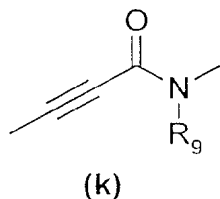
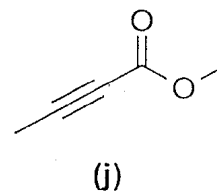
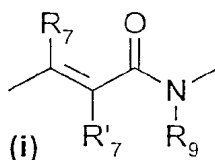
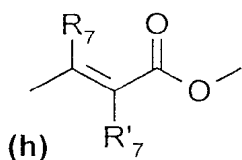


R_8 ayant la signification donnée ci-après,

5

X représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (h) à (p) suivantes pouvant être lues de gauche à droite ou inversement,

10



15

étant entendu que lorsque X représente le radical de formule (n) alors Y ne peut pas représenter le radical de formule (a),

R_7 et R_9 ayant les significations données ci-après,

20

R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent un atome ou un radical choisi parmi :

(i) un atome d'hydrogène,

25

(ii) un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone,

(iii) un radical -OR₅,

(iv) un radical -SR₅,

5

R₅ ayant la signification donnée ci-après,

avec la condition qu'au moins un des radicaux R₂ et R₃ représente un radical de signification (ii),

10

étant entendu que R₂ et R₃ pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

15

avec la condition que R₂ et R₃ pris ensemble forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et / ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre, quand X représente le radical de formule (m) ou (i), Y représente le radical de formule (a) avec n=0, Ar représente le radical de formule (d), R₁ représente le radical -CO-R₆ avec R₆=-O-R₁₁, et R₈ et R₉ représentent l'hydrogène,

20

R₄ et R₈, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un radical -OR₅,

25

R₅, identique ou différent, représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical -COR₁₀,

30

R₁₀ ayant la signification donnée ci-après,

R₆ représente un atome ou un radical choisi parmi :

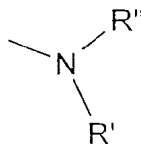
35

(a) un atome d'hydrogène,

(b) un radical alkyle inférieur,

(c) un radical de formule :

40



R' et R'' ayant les significations données ci-après,

45

(d) un radical -OR₁₁

R₁₁ ayant la signification donnée ci-après,

5 R₇, R'₇ et R₉, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

n est égal à 0, 1 ou 2,

10 R₁₀ représente un radical alkyle inférieur,

R₁₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle, éventuellement substitué, ou un

15 reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide.

R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de peptide ou de sucre ou

20 encore pris ensemble forment un hétérocycle,

et les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I) ainsi que leurs sels.

25 2/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, de zinc, d'une amine organique, d'un acide minéral ou organique.

30 3/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :

35 - Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy] benzoïque.

- Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloylamino] benzoïque.

40 - Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propanoyloxy] benzoïque.

- Acide 4-[N-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloylamino] benzoïque.

45 - Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-butenoyloxy] benzoïque.

- Acide 3-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy] benzoïque.
- 5 - Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy-carbonylvinyl) benzoïque.
- Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propynoyloxy] benzoïque.
- 10 -4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy] benzaldehyde.
- 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)acryloyloxy] benzenemethanol.
- 15 -3-{2-[(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-carbonyl) amino] phenyl} acrylate de méthyle.
- 2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl) acryloylamino]-benzoate de méthyle.
- 20 -Acide 2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl) acryloylamino] benzoïque.
- 25 - Acide (E)-2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl)but-2-enoylamino]benzoïque.
- (E)-2-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl) acryloyloxy] benzoate d'allyle.
- 30 - Acide (E)-2-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl) acryloyloxy] benzoïque.
- (E)-2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl) acryloyloxy]benzoate d'allyle
- 35 -3-{3-[(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-carbonyl) amino]phenyl} acrylate de méthyle.
- 40 - Acide 3-{2-[(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-carbonyl) amino] phenyl} acrylique.
- Acide 2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl) acryloyloxy] benzoïque.
- 45 - Acide 2-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl)but-2-enoyloxy] benzoïque.

- Acide 3-{3-[(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)amino] phenyl}acrylique.

5 - Acide 3-{2-[(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)amino] phenyl}acrylique

- Acide 3-{3-[(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbonyl)amino] phenyl}acrylique

10 - Acide 4-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl) cyclopropane carbonyloxy]benzoïque.

- Acide 4-{[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropane carbonyl]amino}benzoïque.

15 4/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils présentent l'une au moins des caractéristiques suivantes :

20 R_1 représente le radical $-CO-R_6$,

Ar représente le radical de formule (d) ou (f),

X représente le radical de formule (h), (j), (n) ou (o)

25 au moins un des deux substituents R_2 et R_3 représente un radical ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone,

30 R_2 et R_3 pris ensemble forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

35 5/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.

6/ Composés selon la revendication 5 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour
40 traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle; pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les
45 états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal); pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et, notamment, toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le

15 rhumatisme psoriasique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie
respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale; les composés peuvent également
être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble
de la kératinisation; pour traiter toutes les proliférations dermiques ou
5 épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non
d'origine virale telles que les verrues vulgaires, les verrues planes et
l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les
proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas
des épithélioma baso et spinocellulaires; pour traiter d'autres désordres
10 dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène;
pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies;
pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou
chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou
toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique; pour
15 prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite
par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou tout autre forme d'atrophie
cutanée, pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir
ou réparer les vergetures; pour favoriser la cicatrisation, pour lutter contre les
troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la
20 séborrhée simple; pour le traitement ou la prévention des états cancéreux ou
précancéreux, plus particulièrement les leucémies promyélocytaires; pour le
traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite, pour le traitement de
toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général; pour la prévention ou
le traitement de l'alopecie; pour le traitement d'affections dermatologiques à
25 composante immunitaire; pour le traitement d'affections du système
cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension ainsi que le diabète
non-insulino dépendant, pour le traitement de désordres cutanés dus à une
exposition aux rayonnements U.V..

30 7/ Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend,
dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés
tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4.

35 8/ Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que la
concentration en composé(s) selon l'une des revendication 1 à 4 est comprise
entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

40 9/ Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un
support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis
à l'une quelconque des revendications 1 à 4.

45 10/ Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que la
concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 4 est comprise
entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

- 5 11/ Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 9 ou 10 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

1/1

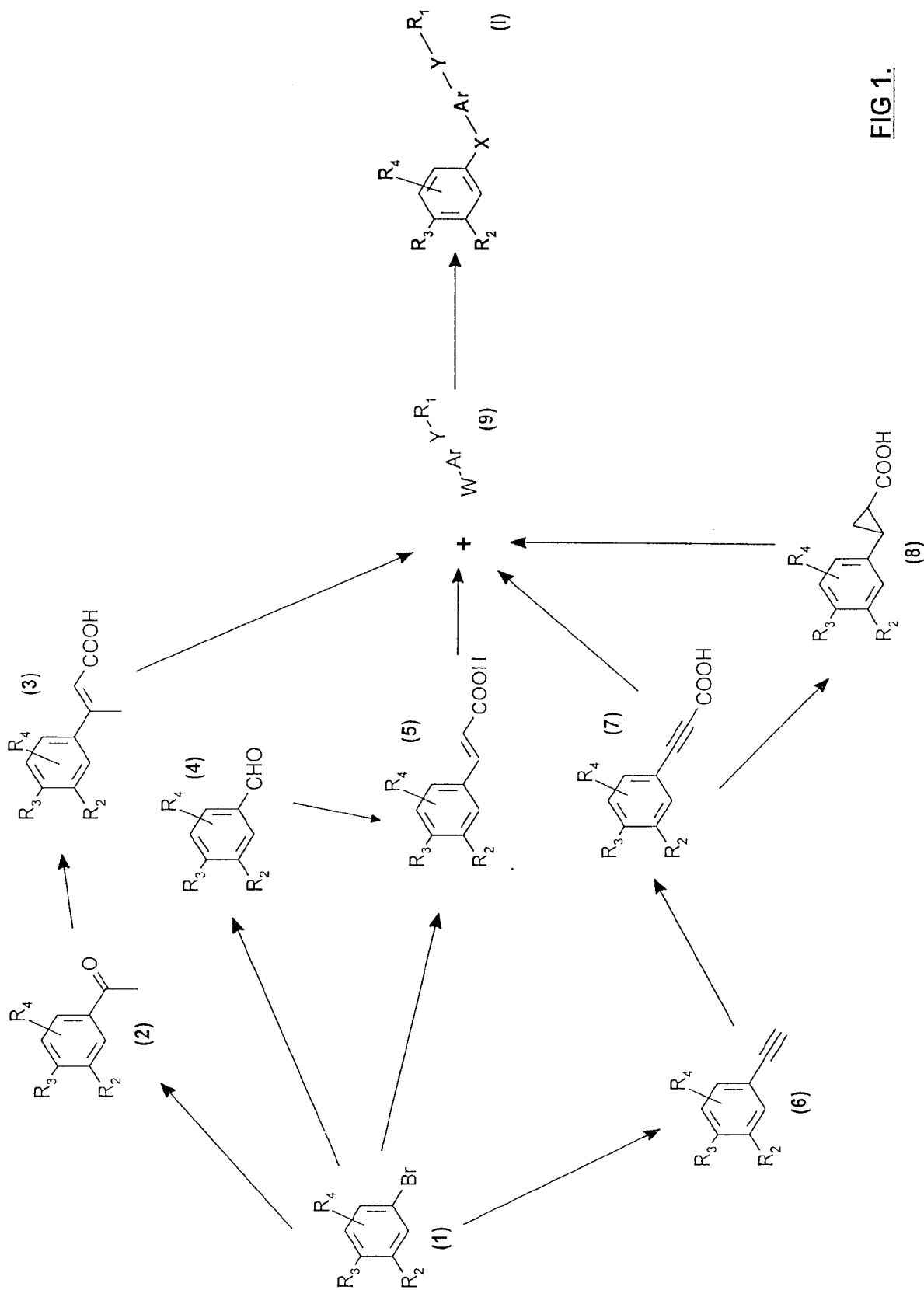


FIG 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00248

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C233/54 A61K31/195 C07C69/618 C07C233/55 A61K31/215
A61K7/48 A61K7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 1, 5 July 1976 Columbus, Ohio, US; abstract no. 5395, HARITA, KOZABURO ET AL: "Aromatic carboxylic acid amines" XP002044627 see abstract & JP 50 140 413 A (KISSEI YAKUHI KOGYO CO., LTD., JAPAN) RN 59406-21-1: Acide benzoique, 3--'1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphtha lenyl)-2-propenyl!amino!- ---	1,2,5-11
A	FR 2 735 371 A (CIRD GALDERMA) 20 December 1996 cited in the application see page 4, line 3 - line 9; claims ---	1-11
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 April 1998

Date of mailing of the international search report

04/05/1998

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sánchez García, J.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00248

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 06948 A (CIRD) 30 April 1992 see claims; examples ---	1-11
A	US 5 128 470 A (KLAUS MICHAEL ET AL) 7 July 1992 see claims ---	1-11
A	EP 0 617 020 A (SHUDO KOICHI ;SHIONOGI & CO (JP)) 28 September 1994 see claims -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00248

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2735371	A	20-12-1996	EP 0749755 A	27-12-1996
WO 9206948	A	30-04-1992	LU 87821 A	25-05-1992
			AT 110359 T	15-09-1994
			AU 646314 B	17-02-1994
			AU 8872091 A	20-05-1992
			CA 2093789 A	13-04-1992
			DE 69103636 D	29-09-1994
			EP 0552282 A	28-07-1993
			ES 2060413 T	16-11-1994
			IE 66147 B	13-12-1995
			JP 6502408 T	17-03-1994
			PT 99208 A	30-09-1992
			US 5439925 A	08-08-1995
			US 5688817 A	18-11-1997
			US 5668156 A	16-09-1997
			US 5597839 A	28-01-1997
			US 5567721 A	22-10-1996
			US 5387594 A	07-02-1995
US 5128470	A	07-07-1992	AU 637623 B	03-06-1993
			AU 5989290 A	31-01-1991
			CA 2020887 A	29-01-1991
			CS 9003740 A	15-01-1992
			DE 59002899 D	04-11-1993
			EP 0410358 A	30-01-1991
			ES 2059919 T	16-11-1994
			IL 95144 A	07-10-1994
			JP 3074353 A	28-03-1991
			JP 7005533 B	25-01-1995
			MX 21691 A	01-10-1993
			PT 94839 A	20-03-1991
			SU 1811525 A	23-04-1993
			US 5216153 A	01-06-1993
EP 0617020	A	28-09-1994	US 5420145 A	30-05-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Union Internationale No

PCT/FR 98/00248

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07C233/54 A61K31/195 C07C69/618 C07C233/55 A61K31/215
A61K7/48 A61K7/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 1, 5 juillet 1976 Columbus, Ohio, US; abstract no. 5395, HARITA, KOZABURO ET AL: "Aromatic carboxylic acid amines" XP002044627 voir abrégé & JP 50 140 413 A (KISSEI YAKUHI KOGYO CO., LTD., JAPAN) RN 59406-21-1: Acide benzoïque, 3-'1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphtha lenyl)-2-propenyl!amino!- --- -/--	1,2,5-11

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 avril 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/05/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Sánchez García, J.M.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem...nde Internationale No

PCT/FR 98/00248

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 735 371 A (CIRD GALDERMA) 20 décembre 1996 cité dans la demande voir page 4, ligne 3 - ligne 9; revendications ----	1-11
A	WO 92 06948 A (CIRD) 30 avril 1992 voir revendications; exemples ----	1-11
A	US 5 128 470 A (KLAUS MICHAEL ET AL) 7 juillet 1992 voir revendications ----	1-11
A	EP 0 617 020 A (SHUDO KOICHI ; SHIONOGI & CO (JP)) 28 septembre 1994 voir revendications -----	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De...nde Internationale No

PCT/FR 98/00248

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2735371 A	20-12-1996	EP 0749755 A	27-12-1996
W0 9206948 A	30-04-1992	LU 87821 A	25-05-1992
		AT 110359 T	15-09-1994
		AU 646314 B	17-02-1994
		AU 8872091 A	20-05-1992
		CA 2093789 A	13-04-1992
		DE 69103636 D	29-09-1994
		EP 0552282 A	28-07-1993
		ES 2060413 T	16-11-1994
		IE 66147 B	13-12-1995
		JP 6502408 T	17-03-1994
		PT 99208 A	30-09-1992
		US 5439925 A	08-08-1995
		US 5688817 A	18-11-1997
		US 5668156 A	16-09-1997
		US 5597839 A	28-01-1997
		US 5567721 A	22-10-1996
		US 5387594 A	07-02-1995
US 5128470 A	07-07-1992	AU 637623 B	03-06-1993
		AU 5989290 A	31-01-1991
		CA 2020887 A	29-01-1991
		CS 9003740 A	15-01-1992
		DE 59002899 D	04-11-1993
		EP 0410358 A	30-01-1991
		ES 2059919 T	16-11-1994
		IL 95144 A	07-10-1994
		JP 3074353 A	28-03-1991
		JP 7005533 B	25-01-1995
		MX 21691 A	01-10-1993
		PT 94839 A	20-03-1991
		SU 1811525 A	23-04-1993
		US 5216153 A	01-06-1993
EP 0617020 A	28-09-1994	US 5420145 A	30-05-1995